

EJEMPLAR ORIGINAL

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

PCT / E S 98 / 00204
Solicitud internacional N°

13 JUL 1998

(13.07.98)

Fecha de presentación internacional

DEMANDE INTERNATIONALE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea)
(como máximo, 12 caracteres) A-142173

Recuadro N° I TITULO DE LA INVENCIÓN
PREPARACION FARMACEUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO
DE ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION

Recuadro N° II SOLICITANTE

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en el caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

☐ Esta persona es también un inventor.

N° de teléfono

N° de facsímil

N° de teleimpresora

Estado de nacionalidad:
EspañaEstado de domicilio:
España

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en el caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

Esta persona es:

☐ solicitante únicamente

☒ solicitante e inventor

☐ inventor únicamente
(Si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

PICORNELL DARDER, Carlos
C. Machaquito, 48
28043 Madrid, España

Estado de nacionalidad:
EspañaEstado de domicilio:
España

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.
Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMUN; O DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se designa/ha sido designada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como: ☒ mandatario ☒ representante común

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; en el caso de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

N° de teléfono

34 93 488 33 30

N° de facsímil

34 93 488 37 02

N° de teleimpresora

PONTI SALES, Adelaida
Consell de Cent, 322
08007 Barcelona
ESPAÑA

☐ Dirección para la correspondencia: Márquese esta casilla cuando no se designe/se haya designado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

4 Ro
ASUMIENDO POR RO

Change
A
See
#15

Recuadro N° V DESIGNACION DE ESTADOS

A continuación se hacen las designaciones siguientes en virtud de la Regla 4.9.a) (márquense las casillas adecuadas; debe marcarse por lo menos una):

Patente regional

- ☒ **AP** Patente **ARIPO**: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudán, SZ Swazilandia, UG Uganda, ZW Zimbabwe, y cualquier otro Estado contratante del Protocolo de Harare y del PCT
- ☒ **EA** Patente **Euroasiática**: AM Armenia, AZ Azerbaiyán, BY Belarús, KG Kirguistán, KZ Kazakstán, MD República de Moldova, RU Federación de Rusia, TJ Tayikistán, TM Turkmenistán, y cualquier otro Estado contratante del Convenio sobre la Patente Euroasiática y del PCT
- ☒ **EP** Patente **Europea**: AT Austria, BE Bélgica, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, DE Alemania, DK Dinamarca, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Países Bajos, PT Portugal, SE Suecia, y cualquier otro Estado contratante del Convenio sobre la Patente Europea y del PCT
- ☒ **OA** Patente **OAPI**: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF República Centroafricana, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Níger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo y cualquier otro Estado que sea Estado miembro de la OAPI y que sea un Estado contratante del PCT (si se desea otra forma de protección o de tramitación, especifíquese en la línea de puntos)

Patente nacional (si se desea otra forma de protección o de tramitación, especifíquese en la línea de puntos):

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lituania |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburgo |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> LV Letonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaiyán | <input checked="" type="checkbox"/> MD República de Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia y Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Ex República Yugoslava de Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasil | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarús | <input checked="" type="checkbox"/> MX México |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canadá | <input checked="" type="checkbox"/> NO Noruega |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH y LI Suiza y Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Nueva Zelanda |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ República Checa | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumania |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Alemania | <input checked="" type="checkbox"/> RU Federación de Rusia |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dinamarca | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudán |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> SE Suecia |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES España | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finlandia | <input checked="" type="checkbox"/> SI Eslovenia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Reino Unido | <input checked="" type="checkbox"/> SK Eslovaquia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leona |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tayikistán |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistán |
| <input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turquía |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croacia | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad y Tabago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungría | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ucrania |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Estados Unidos de América |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Islandia | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistán |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japón | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirguistán | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP República Popular Democrática de Corea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR República de Corea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakstán | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Santa Lucía | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Casillas reservadas para designar Estados (a los fines de una patente nacional) que han pasado a formar parte del PCT después de la publicación de la presente hoja:

- ☐
- ☐

Además de las designaciones arriba efectuadas, el solicitante efectuará también, en virtud de la Regla 4.9.b), todas las designaciones que estén permitidas con arreglo al PCT, salvo la designación o designaciones de
 El solicitante declara que esas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se confirme antes de que expiren los 15 meses a partir de la fecha prioritaria se considerará retirada por el solicitante al expirar dicho plazo. (La confirmación de una designación consiste en la presentación de un aviso en el que se especifique dicha designación, así como el pago de las tasas de designación y confirmación. La confirmación deberá llegar a la Oficina receptora dentro de ese plazo de 15 meses.)

Recuadro N° VI REIVINDICACION DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> Se indican otras reivindicaciones de prioridad en el recuadro suplementario.				
Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: oficina receptora
Punto (1) 31 julio 1997 (31.07.97)	P ⁴ 9701816	España		
Punto (2)				
Punto (3)				

☐ Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la oficina receptora) identificada(s) supra como punto o puntos:

* Si la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, se indicará en el recuadro suplementario por lo menos a un Estado miembro del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial para el que ha sido presentada la solicitud anterior (Regla 4.10.b)ii). Véase el recuadro suplementario.

Recuadro N° VII ADMINISTRACION ENCARGADA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (Si dos o más Administraciones encargadas de la búsqueda internacional son competentes para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida; se puede utilizar el código de dos letras): ISA/EP	Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido realizada por o pedida a la Administración encargada de la búsqueda internacional): Fecha (día/mes/año): Número: País (u Oficina regional):
---	---

Recuadro N° VIII LISTA DE VERIFICACION; IDIOMA DE PRESENTACION

La presente solicitud internacional contiene el siguiente número de hojas: petitorio : 3 descripción (excepto la parte de la lista de secuencias) : 21 reivindicaciones : 8 resumen : 1 dibujos : 8 parte de la lista de secuencias de la descripción : Número total de hojas : 41	La presente solicitud internacional está acompañada de los documentos que se identifican a continuación: 1. <input checked="" type="checkbox"/> hoja de cálculo de tasas 2. <input checked="" type="checkbox"/> poder separado firmado 3. <input type="checkbox"/> copia del poder general; número de referencia, en su caso: 4. <input type="checkbox"/> declaración que explica la ausencia de una firma 5. <input checked="" type="checkbox"/> documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos: 1 6. <input type="checkbox"/> traducción de la solicitud internacional en (idioma): 7. <input type="checkbox"/> indicación separada relativa a microorganismos depositados u otro material biológico 8. <input type="checkbox"/> lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en formato legible por ordenador 9. <input type="checkbox"/> otros (especifíquese):
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen: 1	Idioma de presentación de la solicitud internacional: Español

Recuadro N° IX FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO

Junto a cada una de las firmas, indíquese el nombre de la persona que firma, así como su calidad (si dicha calidad no es evidente por lectura del petitorio).

PONTI SALES, Adelaida

Para la Oficina receptora únicamente	
1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional: 13 JUL 1998 (13.07.98)	2. Dibujos: <input checked="" type="checkbox"/> recibidos: <input type="checkbox"/> no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificadora en razón de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro del plazo, de las correcciones solicitadas según el Artículo 11.2) del PCT:	
5. Administración de búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA/EP	6. <input type="checkbox"/> Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.

Para uso de la Oficina Internacional únicamente	
Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:	27 JULY 1998 (27.07.98)

PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE
ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden un compuesto de actividad antiulcerosa como
10 ingrediente activo, y a un procedimiento para la obtención de las mismas.

Antecedentes de la invención

15 En los últimos tiempos se vienen desarrollando numerosas técnicas para la preparación de sistemas de liberación en forma de microgránulos. En ellas, la mezcla de principio activo y excipientes puede someterse a un proceso de amasado, extrusión, esferonización, recubrimiento..etc.
20 Cada una de estas técnicas de pelletización exige una tecnología diferente, de tal manera que existen numerosos tipos de equipos de pelletización: pailas o bombos de recubrimiento, equipos de lecho fluido, extrusores-esferonizadores y equipos centrífugos entre otros. El
25 resultado final aparentemente es el mismo aunque sin embargo, existen realmente grandes diferencias entre los pellets obtenidos por cada técnica.

Se han descrito diversos tipos de microgránulos para la formulación de ciertos bencimidazoles con actividad
30 antiulcerosa como los de las patentes europeas EP 247983, EP 244380, EP 237200 y EP 277741 y la patente internacional WO 92/22284. Este tipo de compuestos son en general ácido-lábiles y por este motivo se han desarrollado diferentes procedimientos para protegerlos del efecto del medio ácido
35 gástrico.

En las patentes europeas EP 247983 y EP 244380 el principio activo se amasa por vía húmeda con una mezcla de excipientes que permite crear un microambiente alcalino. La mezcla se extrusiona y después se esferoniza. Los 5 microgránulos esferonizados se recubren con una o más capas intermedias de excipientes solubles en agua, alcalinos, tamponantes, poliméricos, etc, y posteriormente se aplica una capa externa gastrorresistente.

Al ser un método de extrusión-esferonización, el 10 rendimiento total del proceso va a depender de numerosos factores. Por un lado, durante la etapa de extrusión es imprescindible controlar dimensiones como el corte seccional y la longitud del extruido a riesgo de tener una gran dispersión en el tamaño y forma de las partículas. Ambos 15 hechos justifican que el recubrimiento posterior pueda ser irregular e incluso se favorezca la presencia de poros a menos que se dispare una cantidad en exceso que asegure el completo recubrimiento del microgránulo, pero que a su vez, conlleva problemas a la hora de estandarizar la cesión del 20 principio activo. Por otro lado, las características de cohesividad, firmeza y plasticidad del extruido deben ser controladas a riesgo de no garantizar su posterior esferonización.

Estos problemas se suman al hecho de que en base a 25 tener que utilizar varios equipos tales como: amasadores, extrusores y esferonizadores, las pérdidas por amasado, extrusión y esferonización pueden ser mayores que con otros métodos de pelletización.

Las patentes europeas EP 237200 y EP 277741, esta 30 última publicada en España como ES 2.052.697, muestran un ejemplo de recubrimiento con polvo espolvoreado (powder-layering) mediante rotogranulador. Se describen gránulos esféricos que tienen un núcleo revestido con polvo espolvoreado que contiene un compuesto bencimidazólico 35 antiulceroso e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de

sustitución. También se describe un procedimiento para producir los mencionados gránulos esféricos caracterizado porque los núcleos de siembra se humectan por nebulización con una solución aglutinante y se les espolvorea con un
5 polvo que contiene el principio activo y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

La técnica de revestimiento mediante un rotogranulador es muy abrasiva; especialmente en la fase inicial del proceso. Aparte del rozamiento de las partículas
10 contra las paredes de la máquina debido al empuje del aire, circunstancia normal en todo lecho fluido, existe una fuerza de cizalla ejercida por el disco giratorio del rotogranulador. Todo ello conlleva con frecuencia problemas como la rotura y abrasión de los gránulos.

15 Estos problemas no sólo hacen mas difícil el control de la liberación del principio activo sino que también afectan considerablemente al rendimiento de la producción de los gránulos. Por esta razón y a fin de disminuir éstos problemas, en la patente europea EP 277741 se propone como
20 solución utilizar unos núcleos de siembra extremadamente duros.

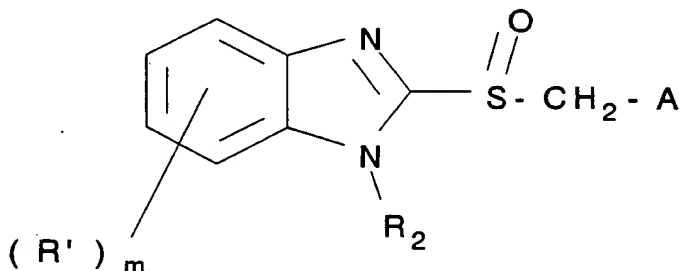
Para la preparación de los mencionados gránulos esféricos se describe en la patente europea 277741 el uso de un rotogranulador de tipo centrífugo como es el granulador
25 CF360 de Freund Co. En este procedimiento se añaden de forma sucesiva, pero quedando perfectamente separadas, dos capas. En la primera se añade el principio activo con excipientes en forma de polvo simultáneamente con una solución del ligante acuoso. En la segunda se añaden simplemente los
30 excipientes en forma de polvo junto con la solución del ligante acuoso. El procedimiento de adición de la capa activa según la EP 277741 hace que ésta sea bastante porosa y que esté distribuida de una forma no perfectamente uniforme a lo largo de la superficie de la partícula inerte
35 inicial.

Los gránulos esféricos obtenidos son secados durante dieciséis horas y después pasan por una cascada de tamices para seleccionar el rango de tamaños adecuado. Finalmente, para llevar a cabo el recubrimiento entérico, los gránulos 5 secos y tamizados se introducen en un lecho fluido tipo "wurster". En resumen, los gránulos esféricos con recubrimiento gastrorresistente descritos en la patente europea EP 277741 han pasado por cuatro equipos diferentes.

10 Descripción de la invención

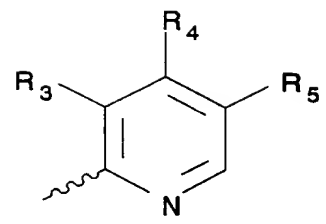
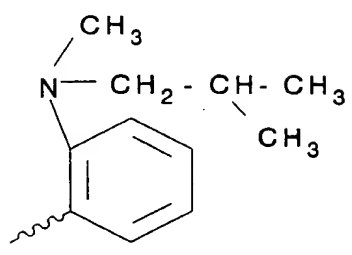
En la presente invención se ha desarrollado una formulación y una metodología de trabajo en un lecho fluido tipo "wurster" o similar. En ella se elimina los factores 15 negativos que inciden en los métodos descritos hasta el momento e incorpora diferencias sustanciales frente a los métodos de las patentes anteriores de pellets que contienen bencimidazoles.

La presente invención tiene por objeto encontrar 20 nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración oral de principios activos antiulcerosos del tipo bencimidazoles de fórmula I



en donde:

A puede ser:



5 en donde: R^3 y R^5 son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R^4 es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxícicloalquil,

R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, 10 carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxí, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

R^2 es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, 15 alquilarbamoil, dialquilarbamoil, alquilarbonilmetil, alcoxíarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III:

20

25

superficie muy poco porosa, formados mediante el recubrimiento de un núcleo inerte por nebulización de una única mezcla acuosa o hidroalcohólica que contiene el principio activo (compuesto antiulceroso) junto con el resto
5 de excipientes. A continuación, en el mismo equipo y tras una corta etapa de secado, los gránulos obtenidos se someten a una etapa de recubrimiento entérico. Opcionalmente, si se desea obtener un menor contenido de humedad se puede recurrir a un secado adicional.

10 Dichas formulaciones resuelven satisfactoriamente y de forma innovadora las dificultades que se describen en el estado de la técnica anterior, a la vez que presentan resistencia a la disolución en medio ácido (gastrorresistentes) y se disuelven rápidamente en ambiente
15 alcalino presentando una desintegración de los gránulos y cesión de principio activo excelente.

En la presente invención se ha resuelto de forma satisfactoria la dificultad que supone revestir el núcleo inerte con una solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica
20 que contiene un compuesto antiulceroso, por lo general, muy lábil en ambiente o medio ácido y en disolución acuosa, en presencia de excipientes disgregantes-hinchantes que provocan un aumento de la viscosidad que dificulta enormemente su nebulización sobre los núcleos inertes.

25 El lecho fluido tipo "wurster" o similar en el que se lleva a cabo el proceso de recubrimiento minimiza la abrasión causada por la rotogranulación. Por lo tanto, no es necesaria la utilización de un núcleo inerte especialmente duro.

30 El microgránulo no se somete a ningún proceso de amasado ni extrusión, ni tampoco es un núcleo inerte recubierto con polvo espolvoreado junto a un ligante acuoso. El microgránulo utilizado en la presente invención consiste en un núcleo inerte que se recubre con una única capa activa
35 constituida por una suspensión-solución acuosa o

hidroalcohólica que comprende el componente antiulceroso y por lo menos un excipiente disgregante-hinchante, un ligante, un medio alcalinizante, un tensioactivo y un diluyente.

5 Al disparar una única suspensión-solución sobre el núcleo inerte, se llega a obtener un producto menos poroso y más homogéneo que en los procedimientos conocidos hasta el momento y se consigue una gran simplificación de todas las manipulaciones posteriores.

10 A su vez, a diferencia de lo que ocurre en la técnica anterior (EP 244.380, EP 277.983, EP 237.200, EP 277.741, PCT WO92/22289) en la que el procedimiento de obtención se lleva a cabo en varios equipos diferentes, en la presente invención, la totalidad del proceso se lleva a
15 cabo en un único equipo de lecho fluido por lo que se minimizan las pérdidas de tiempo y de producto a la vez que se respetan con más facilidad las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos (GMP's). Incluso, al evitar manipulaciones y pasos intermedios se reduce
20 considerablemente la inversión en maquinaria e instalaciones.

Los núcleos inertes empleados son microgránulos esféricos neutros que pueden tener en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol,
25 sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol y fructosa. El tamaño inicial de los mismos puede estar comprendido entre 200 y 1800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

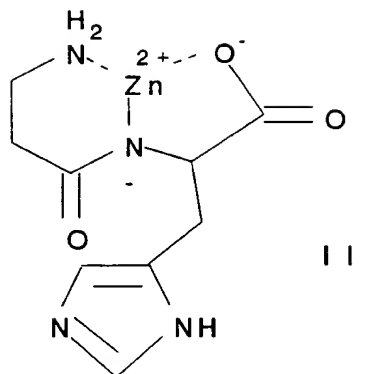
La solución-suspensión acuosa ó hidroalcohólica
30 única que se nebuliza sobre el núcleo inerte está formada por el principio activo con actividad antiulcerosa y el resto de excipientes. El medio hidroalcohólico está formado por mezclas de agua:etanol en proporciones menores o iguales al 50% v/v, preferentemente entre 25%-45% v/v.

35 La preparación farmacéutica oral de la presente

20

5

10



15

y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
20 seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un
compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material
de carga y un excipiente disgregante-hinchante; y
c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente
obtenida a partir de una solución que comprende:

25 - un polímero de recubrimiento entérico; y
- por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo
que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un
pigmento y un lubricante.

Entre los excipientes presentes en la
30 suspensión-solución del compuesto activo de fórmula I, II ó
III que se nebuliza sobre los núcleos inertes se encuentran:

a) un ligante o mezcla de ligantes: sacarosa,
almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC),
35 hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa

(HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábiga, disueltos en agua, etanol, o una mezcla de ambos (50% v/v o menos).

b) un compuesto de reacción alcalina, como es el
5 fosfato trisódico y disódico, el óxido, hidróxido o carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ó $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ o compuestos similares y aminoácidos
10 de reacción alcalina.

c) un tensioactivo, como pueden ser el laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer y otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

d) un material de carga como lactosa, almidón,
15 sacarosa o celulosa microcristalina

e) un compuesto disgregante-hinchante, como puede ser almidón, carboximetilcelulosa cálcica (CMCCa), almidón glicolato sódico ó hidroxipropilcelulosa (L-HPC).

Una vez conformados los microgránulos por
20 nebulización de la suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica conteniendo el principio activo, se secan y se recubren con una capa de recubrimiento entérico.

Como polímeros de recubrimiento entérico pueden utilizarse: metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC),
25 hidroxibutilcelulosa (HBC), HPMC, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa (HMC), HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, acetato ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilamilopectina sódica, chitosán, ácido algínico, carragenanos, galactomananos,
30 tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, alcohol polivinílico (PVA), óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas. El polímero gastrorresistente puede acompañarse de: plastificantes como el trietilcitrato
35 (TEC), polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico y estearíli-

co; tensioactivos como laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer; pigmentos como dióxido de titanio, sesquióxido de hierro; lubricantes como talco, estearato magnésico o gliceril monoestearato, así como una mezcla de los mismos.

5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de fabricación de dichas formulaciones galénicas.

El procedimiento para la obtención de la preparación farmacéutica oral según la invención se caracteriza por el
10 hecho de que se lleva a cabo:

1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica, descrita más arriba, que comprende:

- el principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula
15 I, II o III, y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

20 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y

3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente
25 farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante, para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

Opcionalmente, después de la etapa 3) de
30 recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.

A continuación, se describirá el procedimiento de la invención haciéndose especial referencia a la metodología y porcentajes utilizados de cada uno de sus componentes.

35 En un depósito de dimensiones adecuadas se prepara

una solución acuosa o hidroalcohólica alcalina al incorporar al vehículo acuoso o hidroalcohólico el compuesto de reacción alcalina en un porcentaje entre el 0,1%-5% (p/p). Mediante agitación continua se incorpora el compuesto
5 bencimidazolico antiulceroso u otro compuesto con actividad antiulcerosa (6%-25% p/p) y el material de carga (3-15% p/p). A la suspensión-solución obtenida se le incorpora el agente tensioactivo (0,01%-3% p/p), un ligante y un agente disgregante-hinchante en porcentajes comprendidos entre
10 2%-10% respectivamente, teniendo en cuenta los tiempos de uso de la solución preparada.

La homogeneización de la mezcla se lleva a cabo con agitación continua y a temperatura ambiente ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$). La agitación se mantiene durante la fase de nebulización de la
15 capa activa sobre los pellets inertes; proceso que se realiza en un equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar en el que se vierten los núcleos inertes con tamaño de $850\mu\text{m}$. Las condiciones de nebulización son las siguientes: Presión de nebulización: 2-3bar. Temperatura de
20 producto: $35-45^{\circ}\text{C}$. Volumen de aire: $700-1200\text{m}^3/\text{h}$ a $80-90^{\circ}\text{C}$. Diámetro de boquilla: 1,2 mm).

Una vez finalizada la fase de carga, los núcleos recubiertos con el principio activo se secan en el mismo equipo. El caudal de aire es de $600-800\text{ m}^3/\text{h}$ a temperatura
25 $35-45^{\circ}\text{C}$ durante 45 minutos.

La siguiente etapa es el recubrimiento entérico de los pellets activos que se lleva a cabo en el mismo equipo. Se prepara una dispersión acuosa u orgánica del polímero gastrorresistente (10-40% p/p). A su vez, se disuelve el
30 plastificante (0,2-10% p/p) en agua y se añade con agitación constante el agente tensioactivo (hasta un 3% p/p) y en caso de ser necesario, pigmentos (0-5%p/p) y lubricantes (0,5-16%p/p). Una vez homogeneizada la mezcla se incorpora la dispersión del polímero gastrorresistente (25-45% p/p)
35 manteniendo la agitación.

Para obtener un menor contenido de humedad puede procederse a un secado adicional mediante un secador convencional.

Mas de un 90% de los microgránulos resultantes deben
5 presentar un diámetro comprendido entre 0,4 y 1,95mm y más
concretamente entre 0,5-1,8 mm.

Los núcleos objeto de la presente invención son resistentes a la disolución en medio ácido, se disuelven rápidamente en ambiente alcalino, son estables durante 10 largos períodos de almacenamiento, presentan excelentes características de desintegración y la capa activa es más homogénea y menos porosa que los gránulos descritos en las patentes anteriores.

Con la presente invención se resuelven satisfactoriamente los inconvenientes derivados de la técnica anterior puesto que se prepara una única suspensión-solución con la que se cargan los núcleos inertes. Para esta fase se utiliza un equipo de lecho fluido tipo wurster o similar mucho menos abrasivo que el rotogranulador que tiene que ser empleado cuando se recubre un núcleo de siembra con un polvo activo y una disolución de un ligante.

Desde que se inicia la carga de los núcleos inertes hasta que se finaliza el recubrimiento entérico, todo el procedimiento se ha realizado en un único equipo de lecho 25 fluido tipo "wurster" o similar, a diferencia de otros procedimientos que transcurren en equipos diferentes.

Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 es una fotografía obtenida por microscopía electrónica de barrido que muestra una sección del pellet de lansoprazol del ejemplo 1.

Las figuras 2 y 3, son fotografías también obtenidas por microscopía electrónica que muestran más detalles de las 35 capas presentes.

La figura 4 es una fotografía que muestra la porosidad de la cubierta.

Las figuras 5, 6 y 7, son fotografías que muestran una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 con 5 recubrimiento gastrorresistente de fórmula I.

La figura 8 es una fotografía que muestra la la homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros.

EJEMPLOS

10 Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos ejemplos en los que, esquemáticamente y tan sólo a título de ejemplo no limitativo, se representa un caso práctico de realización de la invención.

15 EJEMPLO 1

En un recipiente de acero inoxidable de suficiente capacidad se prepara una solución acuosa alcalinizante de fosfato trisódico a la que se incorpora mediante agitación continua lansoprazol, lactosa y laurilsulfato sódico. Cuando 20 la mezcla es homogénea se incorpora la solución acuosa coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (13,50% p/p) manteniendo la agitación a fin de garantizar la homogeneidad del producto. Sobre dicha solución-suspensión se incorpora L-HPC. La agitación se mantiene hasta el momento de 25 pulverizar sobre los pellets neutros.

Lansoprazol.....	1,29 Kg
Laurilsulfato sódico.....	5,28 10 ⁻³ Kg
Fosfato disódico cristalizado....	0,052 Kg
30 Hidroxipropilmetilcelulosa	0,68 Kg
Lactosa.....	0,51 Kg
Hidroxipropilcelulosa.....	0,39 Kg
Agua	14,28 Kg

35 Se introducen 10 kg de núcleos inertes compuestos

por sacarosa (62.5-91.5 %) y almidón (37.5-8.5 %) de 800 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión antes preparada en las siguientes condiciones: caudal de aire: 5 250m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 85°C. Temperatura de producto: 38°C.

A continuación se secan los núcleos cargados en el mismo lecho durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250m³/h para obtener el grado de humedad adecuado.

Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando la solución-suspensión gastrorresistente detallada a continuación y que se prepara a partir de 15 la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de los excipientes mediante agitación continua

Talco.....	0,57 Kg
Dióxido de titanio.....	0,18 Kg
Polietilenglicol 6000.....	0,18 Kg
20 Polisorbato.....	0,08 Kg
Eudragit L30D55.....	5,78 Kg
Agua	12,14 Kg

Las condiciones de trabajo son las siguientes:
caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm.
25 Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto:
100g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de
producto: 36°C

El secado opcional de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250m³/h.

A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo en un lote de pellets de Lansoprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, y 40°C y humedad relativa 75%.

Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic							
Tiempo de ensayo	Color	Gastrore- sistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm	
hora cero	blanco crema	98,8%	82,8%	33,0mg/370mg	1,62%	97%	
1 mes	blanco crema	98,6%	82,0%	33,0mg/370mg	1,50%	97%	
3 meses	blanco crema	97,0%	80,9%	32,8mg/370mg	1,48%	97%	
6 meses	blanco crema	97,4%	79,8%	32,0mg/370mg	1,47%	96%	
18 meses	blanco crema	97,4%	78,9%	31,9mg/370mg	1,46%	95%	

<p>Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C, 75% de humedad Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic</p>							
Tiempo de ensayo	Color	Gastrorre-sistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm	
hora cero	blanco crema	98,8%	82,8%	33,0mg/370mg	1,62%	97%	
1 mes	blanco crema	97,8%	81,2%	32,0mg/370mg	0,90%	95%	
3 meses	blanco crema	97,6%	80,8%	31,8mg/370mg	1,27%	93%	
6 meses	blanco crema	96,9%	79,8%	31,2mg/370mg	1,32%	92%	

No se detectan diferencias significativas en los valores de gastrorresistencia y cesión de principio activo respecto a los valores iniciales independientemente de las condiciones de almacenamiento. Ambos ensayos se llevan a
5 cabo según la Farmacopea USP XXIII.

La potencia de principio activo se determina por cromatografía líquida de alta resolución. Los productos de degradación se evalúan en base a los resultados de transmitancia detectadas a 440nm.

10 De los resultados obtenidos se deduce que no hay grandes diferencias con respecto a los valores iniciales. Una ligera pérdida de actividad puede ser detectada a los seis meses de almacenamiento a temperatura de 40°C que justifica la disminución en los valores de transmitancia a
15 440nm.

De los resultados obtenidos se verifica la estabilidad química del principio activo en las condiciones de almacenamiento ensayadas. Por otro lado, no se aprecian variaciones considerables en la humedad de los pellets
20 durante el almacenamiento, asegurándose con ello la estabilidad física de la formulación.

Todos éstos resultados demuestran la estabilidad de las formulaciones objeto de la presente invención, que se diferencian además de las descritas en la técnica anterior
25 por que no poseen capa intermedio de separación entre la capa activa y la gastrorresistente.

El estudio de microscopía electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. La fotografía número 1 muestra una sección del pellet de
30 lansoprazol del ejemplo 1 en la que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, íntimamente unida al núcleo, y la cubierta gastrorresistente. Las fotografías números 2 y 3 muestran más detalles de ambas capas con mayor nitidez mostrando la
35 ausencia de capa intermedia de separación entre ambas. La

fotografía número 4 muestra la poca porosidad de la cubierta. La escasez de poros superficiales justifica la estabilidad física-química del pellet.

5 EJEMPLO 2

En un recipiente de acero inoxidable se prepara la solución acuosa alcalinizante de fosfato disódico sobre la que se incorpora el omeprazol, lactosa y el laurilsulfato sódico. La agitación se mantiene hasta homogeneidad total y
10 se incorpora la solución coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (12,55% p/p) y la hidroxipropilcelulosa (L-HPC). La agitación se mantiene hasta el momento de la pulverización sobre los pellets neutros.

15 La composición cuali-cuantitativa de esta solución-suspensión es la siguiente.

Omeprazol.....	1,38 Kg
Laurilsulfato sódico.....	5,28 10^{-3} Kg
Fosfato disódico cristalizado....	0,052 Kg
20 Hidroxipropilmetilcelulosa	0,68 Kg
Lactosa.....	0,51 Kg
Hidroxipropilcelulosa.....	0,39 Kg
Agua	14,28 Kg

25 Se introducen 10 Kg de núcleos inertes compuestos por sacarosa (62.5-91.5 %) y almidón (37.5-8.5 %) de 850 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión anterior, trabajando en las siguientes condiciones: caudal de aire:
30 250 m³/hora. Diámetro de boquillas:1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 75°C. Temperatura de producto: 35°C.

A continuación se secan los núcleos cargados para obtener el grado de humedad adecuado en el mismo lecho
35 durante 30 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un

caudal de aire de 250 m³/h .

Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando cualquiera de las fórmulas de gastrorresistencia mostradas a continuación y que se preparan a partir de la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de excipientes mediante agitación continua (fórmula I) ó a partir de la solución orgánica de acetona y alcohol etílico a la que se incorpora el resto de excipientes con agitación continua (fórmula II).

10 Fórmula I

Talco.....	0,57 Kg g
Dióxido de titanio.....	0,18 Kg
Polietilenglicol 6000.....	0,18 Kg
Polisorbato.....	0,08 Kg
15 Eudragit L30D55.....	5,78 Kg
Agua	12,14 Kg.

Fórmula II

Acetona	20,86 Kg
20 Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato...	2,35 Kg
Dietil ftalato	0,011 Kg
Alcohol etílico	8,93 Kg

Para ello se trabaja en las siguientes condiciones:

25 caudal de aire:250 m³/hora

Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de producto: 36°C.

El secado de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C y con un caudal de 250m³/h.

A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo con un lote de Omeprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: 35 temperatura ambiente, y 30°C y humedad relativa 65%.

Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zelelastic							
Tiempo de ensayo	Color	Gastrorresistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm	
hora cero	blanco crema	99,0%	94,0%	20,4mg/233mg	1,12%	98%	
1 mes	blanco crema	99,6%	93,7%	20,5mg/233mg	1,14%	98%	
3 meses	blanco crema	98,9%	93,5%	20,6mg/233mg	1,20%	98%	
6 meses	blanco crema	98,6%	93,0%	20,3mg/233mg	1,25%	98%	
18 meses	blanco crema	97,4%	91,0%	20,2mg/233mg	1,35%	96%	

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 30°C. Humedad: 65% Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic							
Tiempo de ensayo	Color	Gastrorresistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm	
hora cero	blanco crema	99,0%	94,0%	20,4mg/233mg	1,12%	98%	
1 mes	blanco crema	98,0%	93,8%	20,0mg/233mg	1,16%	97%	
3 meses	blanco crema	97,8%	93,1%	20,5mg/233mg	1,26%	96%	
6 meses	blanco crema	97,0%	92,6%	20,3mg/233mg	1,37%	95%	

El estudio de microscopía electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. Las fotografías números 5, 6 y 7 muestran una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 con recubrimiento gastrorresistente de fórmula I, en las que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, íntimamente unida al núcleo, y la cubierta gastrorresistente. La fotografía número 8 revela la homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros, factores que favorecen la estabilidad física del pellet.

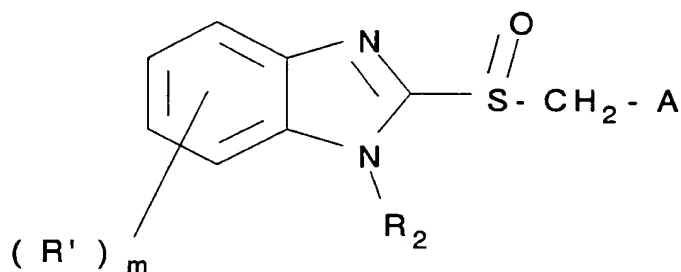
REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica oral que comprende un
5 compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo,
caracterizada por el hecho de que comprende:

- a) un núcleo inerte;
- b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en
10 agua obtenida a partir de una única solución-suspensión

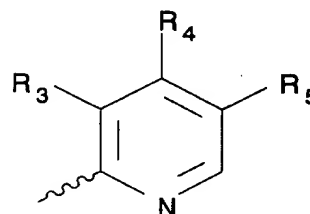
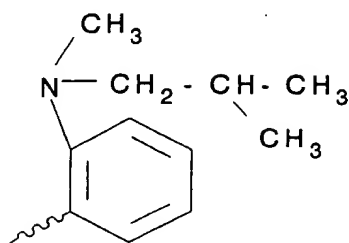
acuosa o hidroalcohólica que comprende:

- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula
general I



en donde:

15 A puede ser:



en donde: R^3 y R^5 son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y

R^4 es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxícicloalquil,

5

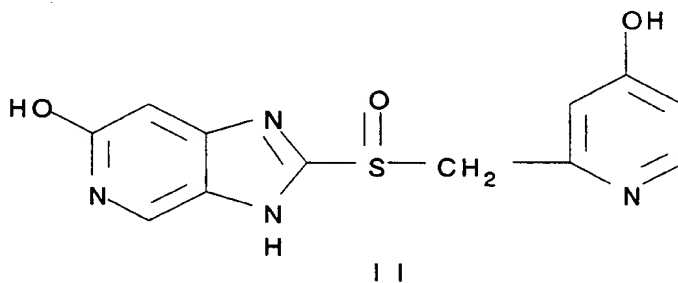
R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxil, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o

10 alquilsulfinil;

R^2 es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonilmetil, alcoxycarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

15

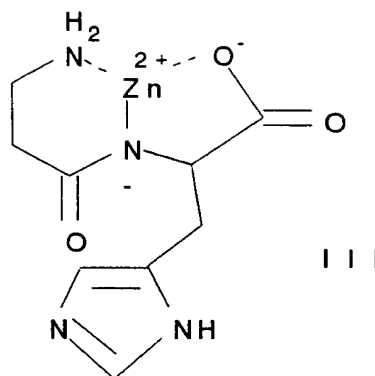
o de fórmula II ó III,



5

10

15



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
- 20 seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente disgregante-hinchante; y
- c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:
- 25 - un polímero de recubrimiento entérico; y
- por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante.

2. Preparación farmacéutica según la reivindicación

30 1, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte es un microgránulo esférico neutro que comprende en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol o

35 fructosa.

3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte presenta un tamaño inicial comprendido entre 200 y 1800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

5 4. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho ligante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, metilcelulosa, CMC, HPC, HPMC, polivinilpirrolidona (PVP),
10 dextrina o goma arábiga, bien solos o mezclados, disuelto en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50% (v/v).

5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto de reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión
15 acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos
20 de aluminio/magnesio $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ó $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$, y aminoácidos de reacción alcalina.

6. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha solución-suspensión acuosa o
25 hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

7. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho material de carga
30 presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcristalina.

8. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho excipiente
35 disgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión

acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende almidón, CMCCa, almidón glicolato sódico y L-HPC.

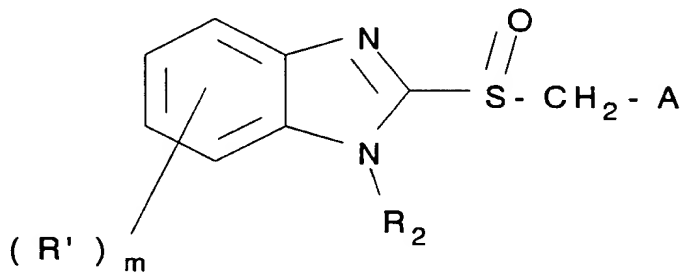
9. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, etilcelulosa, HMC, HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, aceto ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilaminopectina sódica, chitosán, ácido algínico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar, goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.
10. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho plastificante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.
11. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.
12. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho pigmento presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquióxido de hierro.
13. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho lubricante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnésico y gliceril monoestearato.
14. Procedimiento para la obtención de una

preparación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo:

5 1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende:

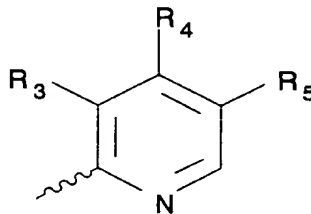
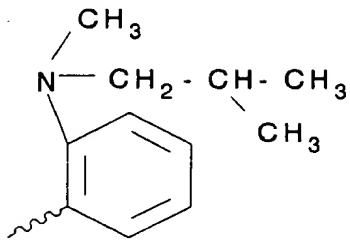
- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I

10



en donde:

A puede ser:



en donde: R^3 y R^5 son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y

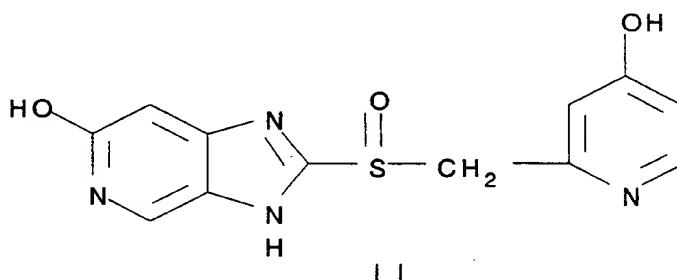
R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o

alcoxicicloalquil,

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxil, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, 5 carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilarbamoil, dialquilarbamoil, alquilarbonilmetil, alcoxicarbonilmetil o alquilsulfonil; y, 10 m es un número entero de 0 a 4;

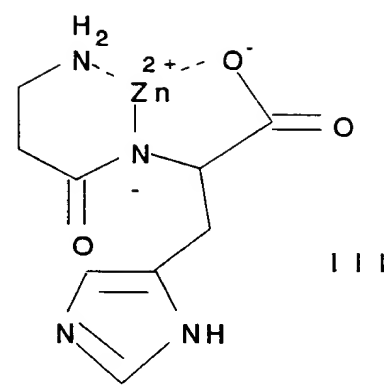
o de fórmula II ó III,



5

10

15



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
20 seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes,
compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de
carga y excipientes disgregante-hinchante;

2) un secado de la capa activa formada durante la
25 nebulización de la etapa anterior; y

3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la
nebulización de una solución que comprende un polímero de
recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente
30 farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo
que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un
pigmento y un lubricante, para obtener una capa de
recubrimiento externa gastrorresistente.

15. Procedimiento según la reivindicación 14,
35 caracterizado por el hecho de que después de la etapa 3) de

recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho ligante presente en
5 dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, metilcelulosa, CMC, HPC, HPMC, polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábiga, bien solos o mezclados, disuelto en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50% (v/v).
- 10 17. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto de reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de
15 magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ó $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$, y aminoácidos de reacción alcalina.
- 20 18. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros
25 tensioactivos iónicos y no iónicos.
19. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho material de carga presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende
30 lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcristalina.
20. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho excipiente disgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que
35 comprende almidón, CMCCa, almidón glicolato sódico y L-HPC.

21. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del 5 grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, etilcelulosa, HMC, HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, aceto ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilaminopectina sódica, chitosán, ácido algínico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, 10 goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar, goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.

22. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho plastificante 15 presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.

23. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo 20 presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.

24. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho pigmento presente en 25 dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquióxido de hierro.

25. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho lubricante presente 30 en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnésico y gliceril monoestearato.

RESUMEN

PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE
ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

5

Comprende un núcleo inerte; una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende: un principio activo de actividad antiulcerosa de **10** fórmula I, II ó III, y por lo menos un excipiente; y una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende: un polímero de recubrimiento entérico; y por lo menos un excipiente.

El procedimiento se lleva a cabo mediante 1) un
15 recubrimiento de los núcleos inertes mediante la
nebulización de la única suspensión-solución acuosa o
hidroalcohólica; 2) un secado de la capa activa formada
durante la nebulización de la etapa anterior; y 3) un
recubrimiento de los núcleos cargados mediante la
20 nebulización de una solución que comprende un polímero de
recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente para
obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

1/8

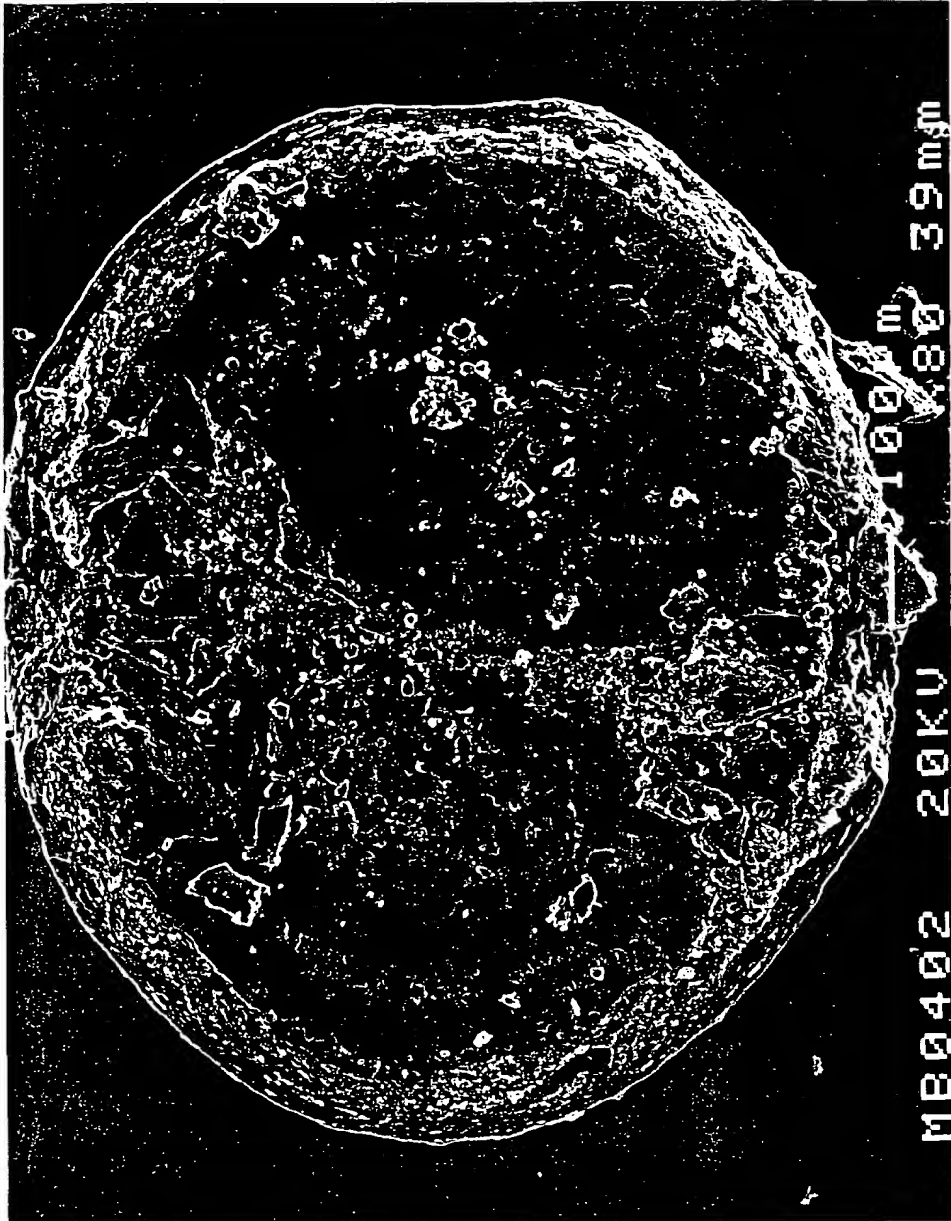


Figura 1

2/8

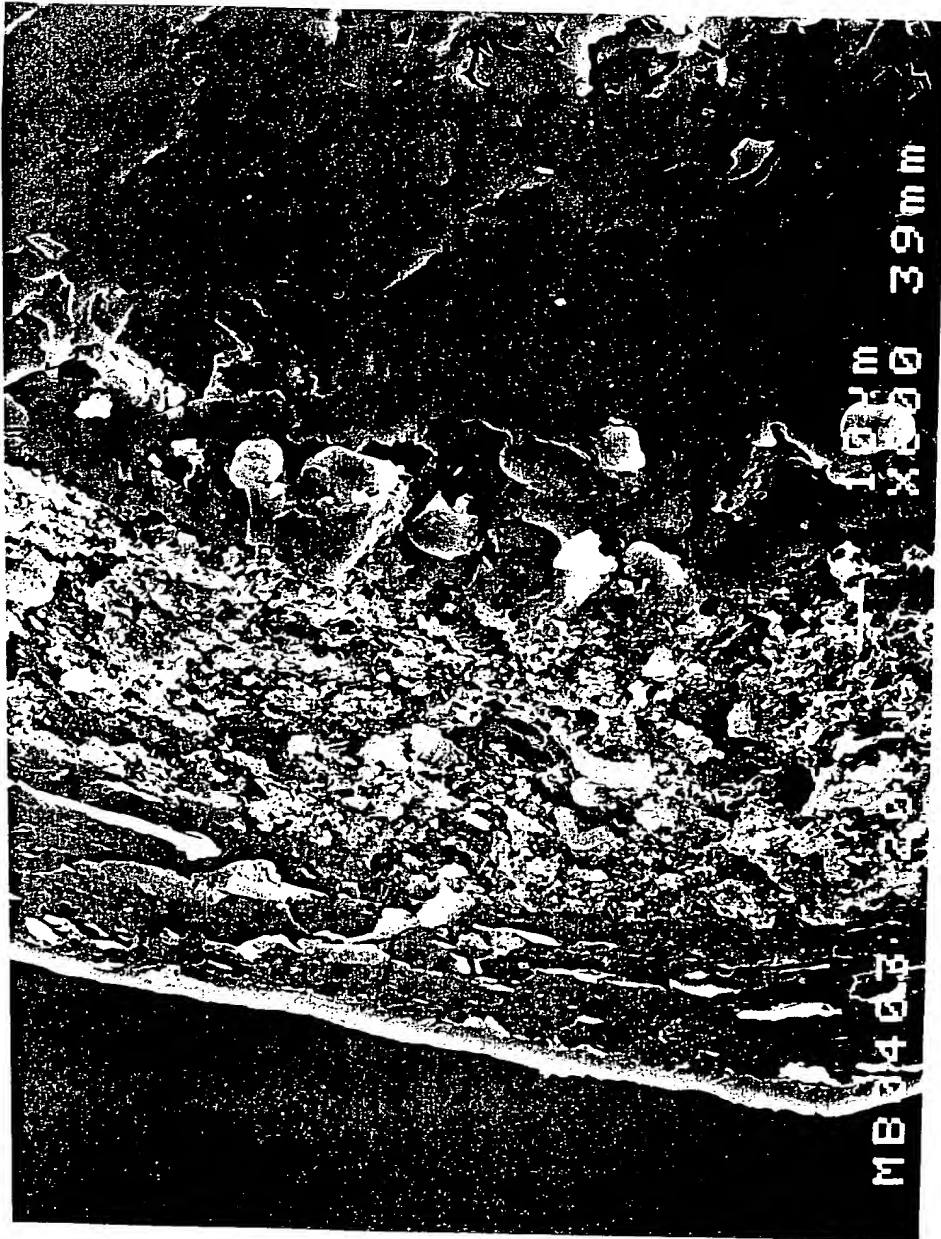


Figura 2

3/8



Figura 3

4/8

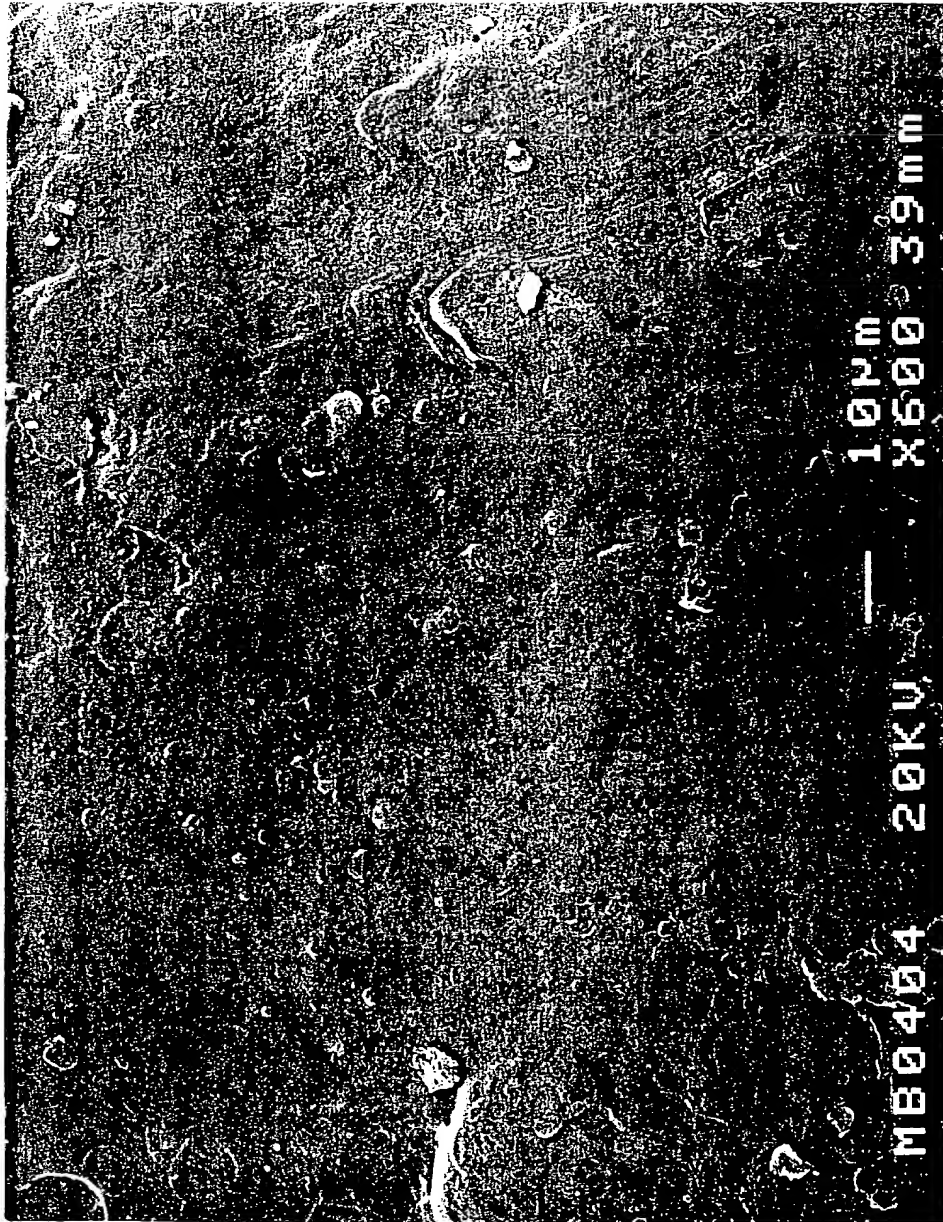


Figura 4

5/8

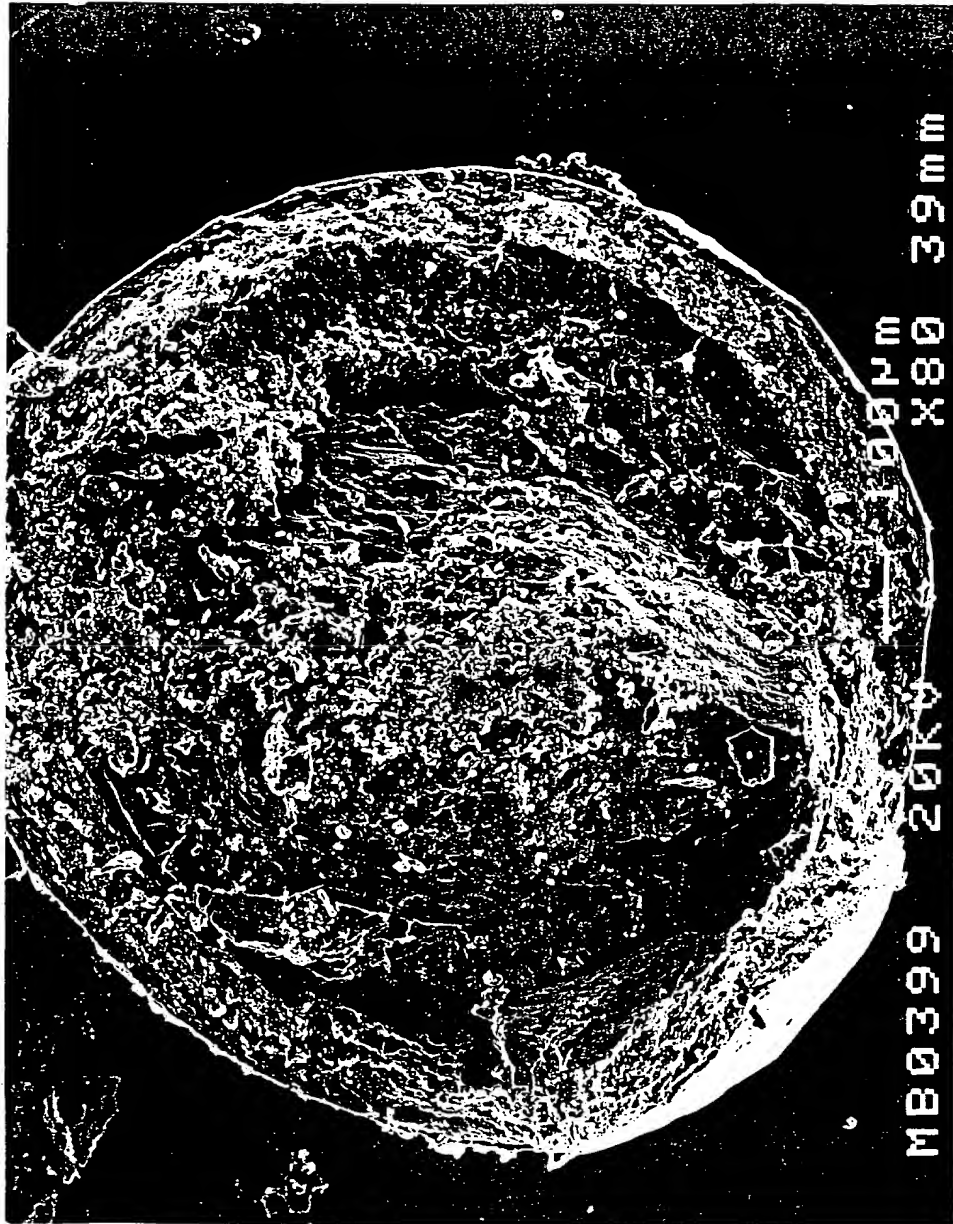


Figura 5

6/8



Figura 6

7/8



Figura 7

8/8

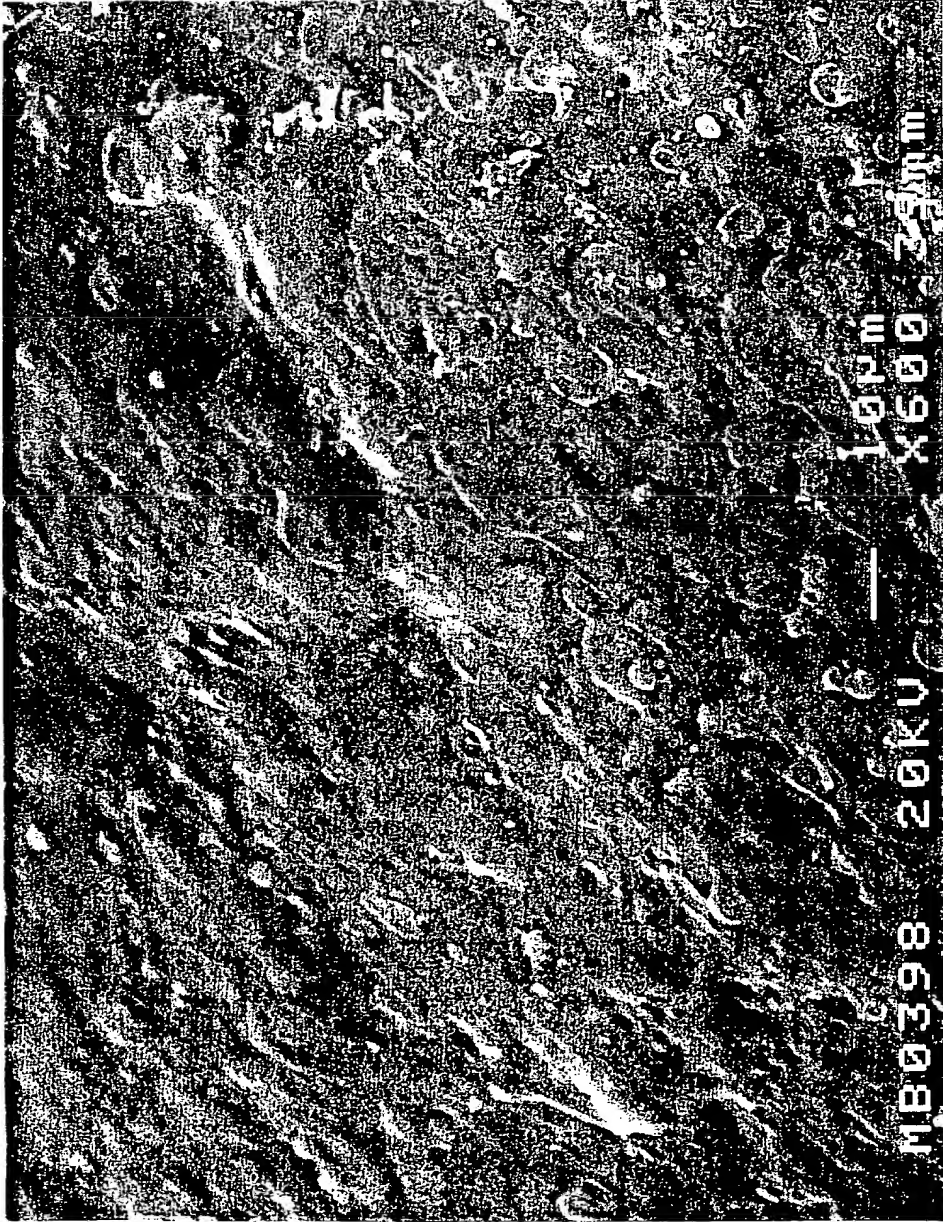


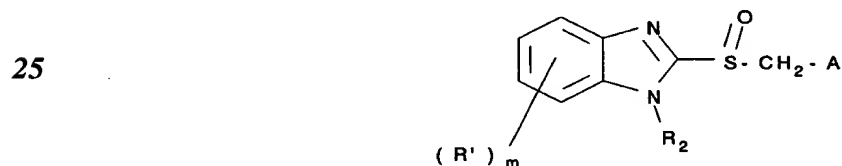
Figura 8

Los gránulos esféricos obtenidos son secados durante dieciséis horas y después pasan por una cascada de tamices para seleccionar el rango de tamaños adecuado. Finalmente, para llevar a cabo el recubrimiento entérico, los gránulos 5 secos y tamizados se introducen en un lecho fluido tipo "wurster". En resumen, los gránulos esféricos con recubrimiento gastrorresistente descritos en la patente europea EP 277741 han pasado por cuatro equipos diferentes.

10 Descripción de la invención

En la presente invención se ha desarrollado una formulación y una metodología de trabajo en un lecho fluido tipo "wurster" o similar. En ella se elimina los factores 15 negativos que inciden en los métodos descritos hasta el momento e incorpora diferencias sustanciales frente a los métodos de las patentes anteriores de pellets que contienen bencimidazoles.

La presente invención tiene por objeto encontrar 20 nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración oral de principios activos antiulcerosos del tipo bencimidazoles de fórmula I



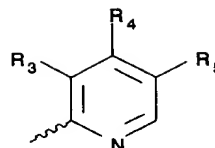
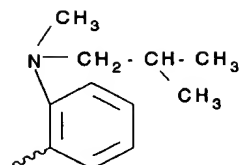
30 en donde:

A puede ser:

35

REPLACED

5



5

en donde: R^3 y R^5 son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y

R^4 es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxícicloalquil,

10

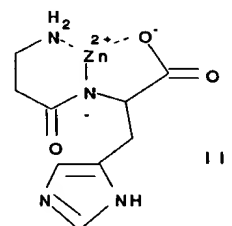
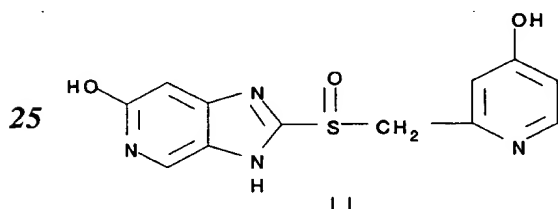
R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxil, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o

15

alquilsulfinil;
 R^2 es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonilmetil, alcoxycarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

20

o de fórmula II ó III:



denominados, en adelante, de forma general como compuestos
 30 antiulcerosos.

Las nuevas formulaciones galénicas objeto de la presente invención se caracterizan por ser gránulos esféricos con una capa de carga activa homogénea y una superficie muy poco porosa, formados mediante el
 35 recubrimiento de un núcleo inerte por nebulización de una

REPLACED

única mezcla acuosa o hidroalcohólica que contiene el principio activo (compuesto antiulceroso) junto con el resto de excipientes. A continuación, en el mismo equipo y tras una corta etapa de secado, los gránulos obtenidos se someten
5 a una etapa de recubrimiento entérico. Opcionalmente, si se desea obtener un menor contenido de humedad se puede recurrir a un secado adicional.

Dichas formulaciones resuelven satisfactoriamente y de forma innovadora las dificultades que se describen en el
10 estado de la técnica anterior, a la vez que presentan resistencia a la disolución en medio ácido (gastrorresistentes) y se disuelven rápidamente en ambiente alcalino presentando una desintegración de los gránulos y cesión de principio activo excelente.

15 En la presente invención se ha resuelto de forma satisfactoria la dificultad que supone revestir el núcleo inerte con una solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que contiene un compuesto antiulceroso, por lo general, muy lábil en ambiente o medio ácido y en disolución acuosa, en
20 presencia de excipientes disgregantes-hinchantes que provocan un aumento de la viscosidad que dificulta enormemente su nebulización sobre los núcleos inertes.

El lecho fluido tipo "wurster" o similar en el que se lleva a cabo el proceso de recubrimiento minimiza la
25 abrasión causada por la rotogranulación. Por lo tanto, no es necesaria la utilización de un núcleo inerte especialmente duro.

El microgránulo no se somete a ningún proceso de amasado ni extrusión, ni tampoco es un núcleo inerte
30 recubierto con polvo espolvoreado junto a un ligante acuoso. El microgránulo utilizado en la presente invención consiste en un núcleo inerte que se recubre con una única capa activa constituida por una suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende el componente antiulceroso y
35 por lo menos un excipiente disgregante-hinchante, un

REPLACED

ligante, un medio alcalinizante, un tensioactivo y un diluyente.

Al disparar una única suspensión-solución sobre el núcleo inerte, se llega a obtener un producto menos poroso 5 y más homogéneo que en los procedimientos conocidos hasta el momento y se consigue una gran simplificación de todas las manipulaciones posteriores.

A su vez, a diferencia de lo que ocurre en la técnica anterior (EP 244.380, EP 277.983, EP 237.200, 10 EP 277.741, PCT WO92/22289) en la que el procedimiento de obtención se lleva a cabo en varios equipos diferentes, en la presente invención, la totalidad del proceso se lleva a cabo en un único equipo de lecho fluido por lo que se minimizan las pérdidas de tiempo y de producto a la vez que 15 se respetan con más facilidad las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos (GMP's). Incluso, al evitar manipulaciones y pasos intermedios se reduce considerablemente la inversión en maquinaria e instalaciones.

20 Los núcleos inertes empleados son microgránulos esféricos neutros que pueden tener en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol y fructosa. El tamaño inicial 25 de los mismos puede estar comprendido entre 200 y 1800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

La solución-suspensión acuosa ó hidroalcohólica única que se nebuliza sobre el núcleo inerte está formada por el principio activo con actividad antiulcerosa y el 30 resto de excipientes. El medio hidroalcohólico está formado por mezclas de agua:etanol en proporciones menores o iguales al 50% v/v, preferentemente entre 25%-45% v/v.

La preparación farmacéutica oral de la presente invención comprende un compuesto de actividad antiulcerosa 35 como principio activo y se caracteriza por el hecho de que

REPLACED

además comprende:

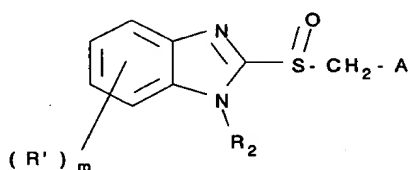
a) un núcleo inerte;

b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única solución-suspensión

5 acuosa o hidroalcohólica que comprende:

- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I

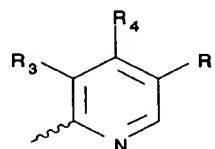
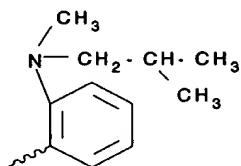
10



en donde:

A puede ser:

15



20

en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y

R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxícicloalquil,

25

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxil, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o

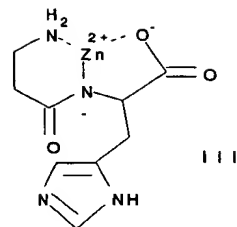
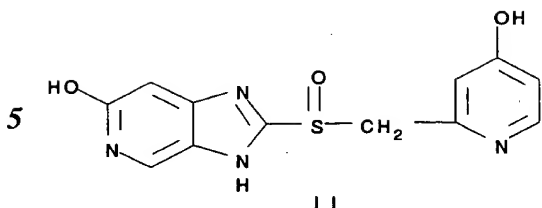
30 alquilsulfinil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonilmetil, alcoxycarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

35

REPLACED

o de fórmula II ó III,



y

- 10 - por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente disgregante-hinchante; y

c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente

- 15 obtenida a partir de una solución que comprende:

- un polímero de recubrimiento entérico; y

- por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante.

- 20 Entre los excipientes presentes en la suspensión-solución del compuesto activo de fórmula I, II ó III que se nebuliza sobre los núcleos inertes se encuentran:

- a) un ligante o mezcla de ligantes: sacarosa, 25 almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábica, disueltos en agua, etanol, o una mezcla de ambos (50% v/v o menos).

- 30 b) un compuesto de reacción alcalina, como es el fosfato trisódico y disódico, el óxido, hidróxido o carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 35 ó $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ o compuestos similares y aminoácidos

REPLACED

de reacción alcalina.

c) un tensioactivo, como pueden ser el laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer y otros tensioactivos iónicos y no iónicos .

5 d) un material de carga como lactosa, almidón, sacarosa o celulosa microcristalina

e) un compuesto disgregante-hinchante, como puede ser almidón, carboximetilcelulosa cálcica (CMCCa), almidón glicolato sódico ó hidroxipropilcelulosa (L-HPC).

10 Una vez conformados los microgránulos por nebulización de la suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica conteniendo el principio activo, se secan y se recubren con una capa de recubrimiento entérico.

Como polímeros de recubrimiento entérico pueden
15 utilizarse: metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxibutilcelulosa (HBC), HPMC, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa (HMC), HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, acetato ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilamilopectina sódica,
20 chitosán, ácido algínico, carragenanos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, alcohol polivinílico (PVA), óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas. El polímero gastrorresistente
25 puede acompañarse de: plastificantes como el trietilcitrate (TEC), polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico y estearílico; tensioactivos como laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer; pigmentos como dióxido de titanio, sesquióxido de hierro; lubricantes como talco, estearato magnésico o glice-
30 ril monoestearato, así como una mezcla de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de fabricación de dichas formulaciones galénicas.

El procedimiento para la obtención de la preparación
35 farmacéutica oral según la invención se caracteriza por el

REPLACED

II

hecho de que se lleva a cabo:

- 1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica, descrita más arriba, que comprende:
 - 5 - el principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula I, II o III, y
 - por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de
 - 10 carga y excipientes disgregante-hinchante;
- 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y
- 3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de
- 15 recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante, para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.
- 20 Opcionalmente, después de la etapa 3) de recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.

A continuación, se describirá el procedimiento de la invención haciéndose especial referencia a la metodología y

25 porcentajes utilizados de cada uno de sus componentes.

En un depósito de dimensiones adecuadas se prepara una solución acuosa o hidroalcohólica alcalina al incorporar al vehículo acuoso o hidroalcohólico el compuesto de reacción alcalina en un porcentaje entre el 0,1%-5% (p/p).

30 Mediante agitación continua se incorpora el compuesto bencimidazólico antiulceroso u otro compuesto con actividad antiulcerosa (6%-25% p/p) y el material de carga (3-15% p/p). A la suspensión-solución obtenida se le incorpora el agente tensioactivo (0,01%-3% p/p), un ligante y un agente

35 disgregante-hinchante en porcentajes comprendidos entre

REPLACED

2%-10% respectivamente, teniendo en cuenta los tiempos de uso de la solución preparada.

La homogeneización de la mezcla se lleva a cabo con agitación continua y a temperatura ambiente ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$). La 5 agitación se mantiene durante la fase de nebulización de la capa activa sobre los pellets inertes; proceso que se realiza en un equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar en el que se vierten los núcleos inertes con tamaño de $850\mu\text{m}$. Las condiciones de nebulización son las 10 siguientes: Presión de nebulización: 2-3bar. Temperatura de producto: $35-45^{\circ}\text{C}$. Volumen de aire: $700-1200\text{m}^3/\text{h}$ a $80-90^{\circ}\text{C}$. Diámetro de boquilla: 1,2 mm).

Una vez finalizada la fase de carga, los núcleos recubiertos con el principio activo se secan en el mismo 15 equipo. El caudal de aire es de $600-800\text{m}^3/\text{h}$ a temperatura $35-45^{\circ}\text{C}$ durante 45 minutos.

La siguiente etapa es el recubrimiento entérico de los pellets activos que se lleva a cabo en el mismo equipo. Se prepara una dispersión acuosa u orgánica del polímero 20 gastrorresistente (10-40% p/p). A su vez, se disuelve el plastificante (0,2-10% p/p) en agua y se añade con agitación constante el agente tensioactivo (hasta un 3% p/p) y en caso de ser necesario, pigmentos (0-5%p/p) y lubricantes (0,5-16%p/p). Una vez homogeneizada la mezcla se incorpora la 25 dispersión del polímero gastrorresistente (25-45% p/p) manteniendo la agitación.

Para obtener un menor contenido de humedad puede procederse a un secado adicional mediante un secador convencional.

30 Mas de un 90% de los microgránulos resultantes deben presentar un diámetro comprendido entre 0,4 y 1,95mm y más concretamente entre 0,5-1,8 mm.

Los núcleos objeto de la presente invención son resistentes a la disolución en medio ácido, se disuelven 35 rápidamente en ambiente alcalino, son estables durante

REPLACED

largos períodos de almacenamiento, presentan excelentes características de desintegración y la capa activa es más homogénea y menos porosa que los gránulos descritos en las patentes anteriores.

5 Con la presente invención se resuelven satisfactoriamente los inconvenientes derivados de la técnica anterior puesto que se prepara una única suspensión-solución con la que se cargan los núcleos inertes. Para esta fase se utiliza un equipo de lecho fluido tipo wurster o
10 similar mucho menos abrasivo que el rotogranulador que tiene que ser empleado cuando se recubre un núcleo de siembra con un polvo activo y una disolución de un ligante.

Desde que se inicia la carga de los núcleos inertes hasta que se finaliza el recubrimiento entérico, todo el
15 procedimiento se ha realizado en un único equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar, a diferencia de otros procedimientos que transcurren en equipos diferentes.

Breve descripción de las figuras

20

La figura 1 es una fotografía obtenida por microscopía electrónica de barrido que muestra una sección del pellet de lansoprazol del ejemplo 1.

Las figuras 2 y 3, son fotografías también obtenidas
25 por microscopía electrónica que muestran más detalles de las capas presentes.

La figura 4 es una fotografía que muestra la porosidad de la cubierta.

Las figuras 5, 6 y 7, son fotografías que muestran
30 una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 con recubrimiento gastrorresistente de fórmula I.

La figura 8 es una fotografía que muestra la la homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros.

35

REPLACED

EJEMPLOS

Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos ejemplos en los que, esquemáticamente y tan sólo a título de ejemplo no limitativo, se representa un 5 caso práctico de realización de la invención.

EJEMPLO 1

En un recipiente de acero inoxidable de suficiente 10 capacidad se prepara una solución acuosa alcalinizante de fosfato trisódico a la que se incorpora mediante agitación continua lansoprazol, lactosa y laurilsulfato sódico. Cuando la mezcla es homogénea se incorpora la solución acuosa coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (13,50% p/p) 15 manteniendo la agitación a fin de garantizar la homogeneidad del producto. Sobre dicha solución-suspensión se incorpora L-HPC. La agitación se mantiene hasta el momento de pulverizar sobre los pellets neutros.

20 Lansoprazol.....	1,29 Kg
Laurilsulfato sódico.....	5,28 10^{-3} Kg
Fosfato disódico cristalizado....	0,052 Kg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,68 Kg
Lactosa.....	0,51 Kg
25 Hidroxipropilcelulosa.....	0,39 Kg
Agua	14,28 Kg

Se introducen 10 kg de núcleos inertes compuestos por sacarosa (62.5-91.5 %) y almidón (37.5-8.5 %) de 800 30 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión antes preparada en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. 35 Temperatura del aire: 85°C. Temperatura de producto: 38°C.

REPLACED

A continuación se secan los núcleos cargados en el mismo lecho durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250m³/h para obtener el grado de humedad adecuado.

- 5 Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando la solución- suspensión gastrorresistente detallada a continuación y que se prepara a partir de la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de los excipientes mediante agitación

10 continua

Talco.....	0,57 Kg
Dióxido de titanio.....	0,18 Kg
Polietilenglicol 6000.....	0,18 Kg
Polisorbato.....	0,08 Kg
15 Eudragit L30D55.....	5,78 Kg
Agua	12,14 Kg.

Las condiciones de trabajo son las siguientes:
caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm.

- 20 Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de producto: 36°C

El secado opcional de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura
25 de 35°C con un caudal de aire de 250m³/h.

A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo en un lote de pellets de Lansoprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, y 40°C y humedad
30 relativa 75%.

REPLACED

5

Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente
 Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic

10

Tiempo de ensayo	Color	Gastrorre-sistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	97,8%	82,8%	33,0mg/370mg	1,62%	97%
1 mes	blanco crema	98,6%	82,0%	33,0mg/370mg	1,50%	97%
3 meses	blanco crema	97,0%	80,9%	32,8mg/370mg	1,48%	97%
6 meses	blanco crema	97,4%	79,8%	32,0mg/370mg	1,47%	96%
18 meses	blanco crema	97,4%	78,9%	31,9mg/370mg	1,46%	95%

15

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C, 75% de humedad
 Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic

20

Tiempo de ensayo	Color	Gastrorre-sistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	98,8%	82,8%	33,0mg/370mg	1,62%	97%
1 mes	blanco crema	97,8%	81,2%	32,0mg/370mg	0,90%	95%
3 meses	blanco crema	97,6%	80,8%	31,8mg/370mg	1,27%	93%
6 meses	blanco crema	96,9%	79,8%	31,2mg/370mg	1,32%	92%

25

No se detectan diferencias significativas en los valores de gastrorresistencia y cesión de principio activo respecto a los valores iniciales independientemente de las condiciones de almacenamiento. Ambos ensayos se llevan a cabo según la Farmacopea USP XXIII.

La potencia de principio activo se determina por cromatografía líquida de alta resolución. Los productos de degradación se evalúan en base a los resultados de transmitancia detectadas a 440nm.

35

De los resultados obtenidos se deduce que no hay grandes diferencias con respecto a los valores iniciales. Una ligera pérdida de actividad puede ser detectada a los seis meses de almacenamiento a temperatura de 40°C que justifica la disminución en los valores de transmitancia a

REPLACED

440nm.

De los resultados obtenidos se verifica la estabilidad química del principio activo en las condiciones de almacenamiento ensayadas. Por otro lado, no se aprecian 5 variaciones considerables en la humedad de los pellets durante el almacenamiento, asegurándose con ello la estabilidad física de la formulación.

Todos éstos resultados demuestran la estabilidad de las formulaciones objeto de la presente invención, que se 10 diferencian además de las descritas en la técnica anterior por que no poseen capa intermedio de separación entre la capa activa y la gastrorresistente.

El estudio de microscopía electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. La 15 fotografía número 1 muestra una sección del pellet de lansoprazol del ejemplo 1 en la que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, íntimamente unida al núcleo, y la cubierta gastrorresistente. Las fotografías números 2 y 3 muestran 20 más detalles de ambas capas con mayor nitidez mostrando la ausencia de capa intermedia de separación entre ambas. La fotografía número 4 muestra la poca porosidad de la cubierta. La escasez de poros superficiales justifica la estabilidad física-química del pellet.

25

EJEMPLO 2

En un recipiente de acero inoxidable se prepara la solución acuosa alcalinizante de fosfato disódico sobre la 30 que se incorpora el omeprazol, lactosa y el laurilsulfato sódico. La agitación se mantiene hasta homogeneidad total y se incorpora la solución coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (12,55% p/p) y la hidroxipropilcelulosa (L-HPC). La agitación se mantiene

hasta el momento de la pulverización sobre los pellets neutros.

La composición cuali-cuantitativa de esta solución-suspensión es la siguiente.

5	Omeprazol.....	1,38 Kg
	Laurilsulfato sódico.....	5,28 10^{-3} Kg
	Fosfato disódico cristalizado....	0,052 Kg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,68 Kg
10	Lactosa.....	0,51 Kg
	Hidroxipropilcelulosa.....	0,39 Kg
	Agua	14,28 Kg

Se introducen 10 Kg de núcleos inertes compuestos
 15 por sacarosa (62.5-91.5 %) y almidón (37.5-8.5 %) de 850 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión anterior, trabajando en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de
 20 pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 75°C. Temperatura de producto: 35°C.

A continuación se secan los núcleos cargados para obtener el grado de humedad adecuado en el mismo lecho
 25 durante 30 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250 m³/h .

Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando cualquiera de las fórmulas de gastrorresistencia mostradas a continuación y que se
 30 preparan a partir de la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de excipientes mediante agitación continua (fórmula I) ó a partir de la solución orgánica de acetona y alcohol etílico a la que se incorpora el resto de excipientes con agitación continua (fórmula II).

REPLACED

Fórmula I

Talco.....	0,57 Kg g
Dióxido de titanio.....	0,18 Kg
Polietilenglicol 6000.....	0,18 Kg
5 Polisorbato.....	0,08 Kg
Eudragit L30D55.....	5,78 Kg
Agua	12,14 Kg.

Fórmula II

10 Acetona	20,86 Kg
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato... 2,35 Kg	
Dietil ftalato	0,011 Kg
Alcohol etílico	8,93 Kg

- 15 Para ello se trabaja en las siguientes condiciones:
caudal de aire: 250 m³/hora
Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de producto: 36°C.

20

El secado de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C y con un caudal de 250m³/h.

- 25 A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo con un lote de Omeprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, y 30°C y humedad relativa 65%.

Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente
Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic

5

Tiempo de ensayo	Color	Gastrorre-sistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	99,0%	94,0%	20,4mg/233mg	1,12%	98%
1 mes	blanco crema	99,6, %	93,7%	20,5mg/233mg	1,14%	98%
3 meses	blanco crema	98,9%	93,5%	20,6mg/233mg	1,20%	98%
6 meses	blanco crema	98,6%	93,0%	20,3mg/233mg	1,25%	98%
18 meses	blanco crema	97,4%	91,0%	20,2mg/233mg	1,35%	96%

10

15

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 30°C. Humedad: 65%
Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic

Tiempo de ensayo	Color	Gastrorre-sistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	99,0%	94,0%	20,4mg/233mg	1,12%	98%
1 mes	blanco crema	98,0%	93,7%	20,0mg/233mg	1,16%	97%
3 meses	blanco crema	98,9%	93,1%	20,5mg/233mg	1,26%	96%
6 meses	blanco crema	97,0%	92,6%	20,3mg/233mg	1,37%	95%

20

Los valores de gastrorresistencia, humedad y cesión justifican la estabilidad física del pellet en las condiciones de almacenamiento ensayadas. A su vez, la potencia del principio activo así como los valores de transmitancia a 440nm garantizan la estabilidad química de la formulación.

Todos éstos resultados demuestran la estabilidad de las formulaciones objeto de la presente invención, que se diferencian además de las descritas en la técnica anterior por que no poseen capa intermedia de separación entre la capa activa y la gastrorresistente.

El estudio de microscopía electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. Las fotografías números 5, 6 y 7 muestran una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 con recubrimiento

gastrorresistente de fórmula I, en las que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, íntimamente unida al núcleo, y la cubierta gastrorresistente. La fotografía número 8 revela la
5 homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros, factores que favorecen la estabilidad física del pellet.

REPLACED

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica oral que comprende un
5 compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo,
caracterizada por el hecho de que comprende:

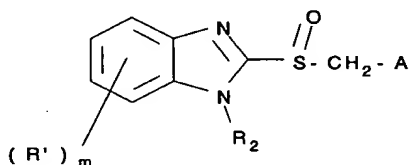
- a) un núcleo inerte;
- b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en
10 agua obtenida a partir de una única solución-suspensión
acuosa o hidroalcohólica que comprende:

- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula
general I

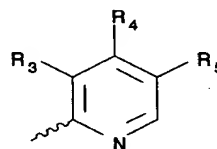
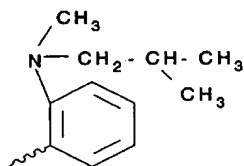
15

en donde:

A puede ser:



20



25

en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo
ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y

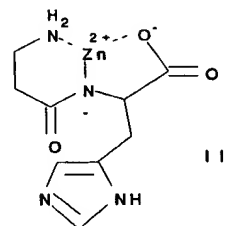
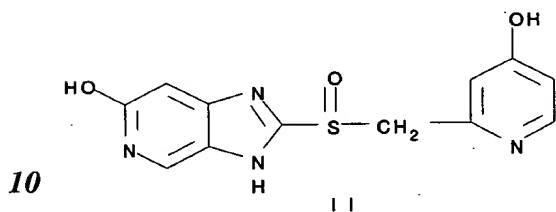
R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede
estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o
alcoxícicloalquil,

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi,
30 carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil,
hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil,
carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o
alquilsulfinil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil,

alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonilmetil, alcoxycarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

5 o de fórmula II ó III,



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
15 seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente disgregante-hinchante; y

c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:

20 - un polímero de recubrimiento entérico; y

- por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante.

2. Preparación farmacéutica según la reivindicación
25 1, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte es un microgránulo esférico neutro que comprende en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol o
30 fructosa.

3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte presenta un tamaño inicial comprendido entre 200 y 1800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

REPLACED

4. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho ligante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, 5 metilcelulosa, CMC, HPC, HPMC, polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábica, bien solos o mezclados, disuelto en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50% (v/v).

5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto de 10 reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, o citrato de 15 aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ó $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, y aminoácidos de reacción alcalina.

6. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo 20 presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

7. Preparación farmacéutica según la reivindicación 25 1, caracterizado por el hecho de que dicho material de carga presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcristalina.

8. Preparación farmacéutica según la reivindicación 30 1, caracterizado por el hecho de que dicho excipiente disgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende almidón, CMCCa, almidón glicolato sódico y L-HPC.

9. Preparación farmacéutica según la reivindicación

1, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, 5 etilcelulosa, HMC, HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, aceto ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilaminopectina sódica, chitosán, ácido algínico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábica, goma guar, goma xantano, 10 ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.

10. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho plastificante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorre- 15 sistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.

11. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha capa de recubrimiento externa 20 gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.

12. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho pigmento presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se 25 selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquióxido de hierro.

13. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho lubricante presente en dicha capa de recubrimiento externa 30 gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnésico y gliceril monoestearato.

14. Procedimiento para la obtención de una preparación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de

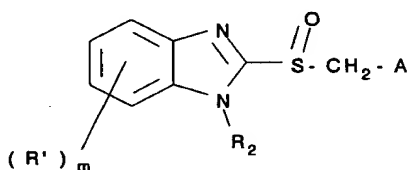
que se lleva a cabo:

1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o

5 hidroalcohólica que comprende:

- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I

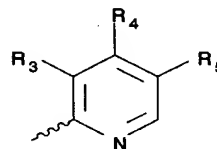
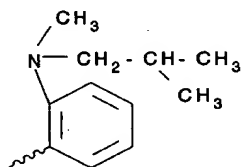
10



en donde:

A puede ser:

15



20

en donde: R^3 y R^5 son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y

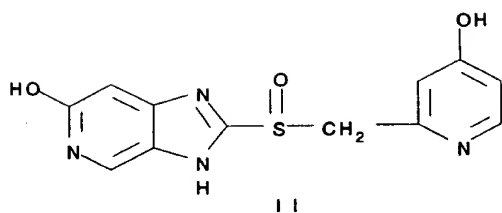
R^4 es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxícicloalquil,

R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, 25 carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxil, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

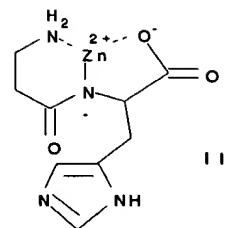
R^2 es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, 30 alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonilmetil, alcoxycarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III,

REPLACED



5



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, 10 compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y

15

3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo 20 que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante, para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que después de la etapa 3) de 25 recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho ligante presente en 30 dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, metilcelulosa, CMC, HPC, HPMC, polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábica, bien solos o mezclados, disuelto en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50% (v/v).

17. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto de reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que
5 comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ó
10 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, y aminoácidos de reacción alcalina.

18. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende
15 laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

19. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho material de carga presente en dicha solución-suspensión acuosa o
20 hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcristalina.

20. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho excipiente disgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión
25 acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende almidón, CMCCa, almidón glicolato sódico y L-HPC.

21. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de
30 recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, etilcelulosa, HMC, HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, aceto ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilaminopectina sódica, chitosán,

ácido algínico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar, goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.

- 5 22. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho plastificante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.
- 10 23. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.
- 15 24. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho pigmento presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquióxido de hierro.
- 20 25. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que dicho lubricante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnésico y gliceril monoestearato.

RESUMEN

PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

5

Comprende un núcleo inerte; una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende: un principio activo de actividad antiulcerosa de 10 fórmula I, II ó III, y por lo menos un excipiente; y una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende: un polímero de recubrimiento entérico; y por lo menos un excipiente.

El procedimiento se lleva a cabo mediante 1) un 15 recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de la única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica; 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y 3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la 20 nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.